

ARTIGO

O papel do PPSUS na incorporação de procedimentos dosimétricos de rotina para o tratamento de hipertireoidismo de Graves no Hospital das Clínicas da FMUSP

The role of PPSUS in the incorporation of routine dosimetric procedures for the treatment of Graves' hyperthyroidism at the Hospital das Clínicas da FMUSP

Marcelo Tatit Sapienza^I, Carlos Alberto Buchpiguel^{II}, Tomoco Watanabe^{III},
José Willegaignon de Amorim de Carvalho^{IV}

Resumo

Apesar de empregada há décadas, não há consenso sobre a atividade ideal de ^{131}I a ser administrada na radio-iodoterapia-RIT do hipertireoidismo por doença de Graves-HDG. Objetivos: estabelecer método padronizado de dosimetria para a RIT do HDG e determinar variáveis dosimétricas e clínicas relacionadas ao sucesso terapêutico. Resultados: melhor padronização da dosimetria, recomendando-se a USG para medidas de volume. A dosimetria pode ser empregada no planejamento da RIT, com alvo de 300 Gy, cabendo aumento do alvo para idosos ou bôcios de grande volume. Discussão: o aprimoramento dos métodos para aplicação da dosimetria no planejamento da RIT foram adequadamente transferidos do Projeto PPSUS para a rotina clínica. O HCFMUSP é centro formador com impacto nacional na disseminação de conhecimentos na especialidade. Além de publicações e presença em eventos, o serviço forma residentes que facilitam a penetração dos conhecimentos gerados na condução da RIT em HDG. A necessidade de um aprofundamento em conceitos de dosimetria interna pelo médico tem sido trabalhada internamente por uma aproximação com atividades e profissionais da física médica, incrementando o conhecimento por meio da criação de estágios, cursos e períodos de discussão. Externamente, o corpo docente participa de Congressos com temas relacionados à dosimetria com a mesma finalidade.

Palavras-chave: Hipertireoidismo, Iodoterapia, Iodo-131, Dosimetria.

Abstract

Although used for decades, there is no consensus on the ideal ^{131}I activity to be administered in radioiodine therapy-RIT of hyperthyroidism due to Graves disease-HDG. Objectives: To establish a standard for dosimetry in RIT of HDG and to determine dosimetric and clinical variables related to therapeutic success. Results: better standardization of dosimetry, recommending USG for volume measurements. The dosimetry can be used in RIT planning, with a target of 300 Gy, with an increase in the target for elderly or high-volume goiter. Discussion: the improvement of the methods for dosimetry application in RIT planning was appropriately transferred

^I Marcelo Sapienza (marcelo.sapienza@fm.usp.br) é professor Associado da Disciplina de Medicina Nuclear da Faculdade de Medicina da USP

^{II} Carlos Alberto Buchpiguel (buch@usp.br) é professor Titular da Disciplina de Medicina Nuclear da Faculdade de Medicina da USP

^{III} Tomoco Watanabe (tomoko.watanabe@dpag.ox.ac.uk) é médica assistente do Centro de Medicina Nuclear da USP

^{IV} José Willegaignon de Amorim de Carvalho (willegaignon@hotmail.com) é físico Supervisor de Proteção Radiológica do Centro de Medicina Nuclear da USP

from the PPSUS project to the clinical routine. In addition to paper publications and talks, it should be noticed that HCFMUSP is a training center with a national impact in the dissemination of knowledge in the specialty, so that residents formed carry the concepts of dosimetry guided RIT in their future activities. The need for a deepening of internal dosimetry concepts by the training physicians has been worked together with medical physics professionals, increasing knowledge through the creation of stages, courses and discussions. Externally, the faculty participates in Congresses with subjects related to dosimetry with the same purpose.

Keywords: Hyperthyroidism, Radioisotopes/therapeutic use, iodine-131, Dosimetry.

Introdução

O hipertireoidismo por doença de Graves (HDG) é a causa mais comum de tireotoxicose. O estímulo de receptores tireoidianos de TSH (hormônio estimulador da tireoide) por autoanticorpos leva à hipertrofia e aumento da produção de hormônios, com elevação sérica de hormônios tireoidianos e redução de TSH, causando fadiga, nervosismo, perda de peso, palpitações e insônia¹. O tratamento do HDG inclui abordagens medicamentosas, radioiodoterapia e cirurgia².

A radioiodoterapia (RIT) em geral é indicada após tentativa de controle com drogas antitireoidianas³. O iodo-131 (¹³¹I) é um elemento radioativo administrado ambulatorialmente por via oral, com meia-vida física de oito dias e decaimento por emissão de partículas beta e radiação gama⁴. Assim como o iodo natural, o ¹³¹I é captado pelas células foliculares tireoidianas, que o empregam para síntese de hormônios⁵. As partículas beta emitidas causam ionização nos milímetros adjacentes ao sítio de captação, podendo levar à morte ou interrupção do ciclo celular.

A atividade ideal de ¹³¹I administrada deve ser suficiente para destruir parte do tecido glandular e reverter o hipertireoidismo. Apesar de desejável alcançar o eutireoidismo, também se considera o hipotireoidismo como sucesso terapêutico da RIT, pois é facilmente manejado com a administração de levotiroxina e tem menor risco de complicações^{6,7}.

Dificuldade em estabelecer terapia individualizada

A RIT para HDG tem bons resultados, porém, com variabilidade provavelmente decorrente da falta de padronização metodológica. Apesar de empregada há décadas, não há consenso sobre a atividade ideal de ¹³¹I que pode ser: a) fixa, b) ajustada por dosimetria ou c) ajustada por variáveis clínicas. O planejamento individual da atividade a ser administrada na terapia do HDG pode ser vantajoso, caso se comprove um aumento na eficácia terapêutica e redução da toxicidade por irradiação de órgãos sadios. Apesar da toxicidade pela irradiação de tecidos não-alvo, como a medula óssea, não ser limitante na terapia do HDG⁸, ressalta-se que obter os efeitos desejados com menor dose de radiação é um princípio de radioproteção internacional (ALARA⁹). O uso da menor atividade eficaz permite reduzir as doses de radiação para o paciente, e também para profissionais de saúde, familiares e meio-ambiente.

Deve-se diferenciar as medidas de: atividade radioativa (unidade Becquerel ou Curie, 1 Bq = 1 desintegração/segundo; 1 mCi = 37 MBq) e dose de radiação (unidade Gray, 1 Gy = 1 Joule/kg). Para estimar a dose, são consideradas a captação do ¹³¹I pela glândula e a massa tireoidiana, medida por ultrassonografia-USG ou cintilografia¹⁰.

a) A administração de atividade fixa é muito empregada^{7,11,12} argumentando-se que, apesar de mais complexa, a dosimetria não traz melhor resultado¹³. Pode ser usada atividade fixa baixa (185 ou 370 MBq) ou alta (740 ou 1110 MBq). Atividade fixa alta tem maior taxa de resposta, em especial com glândulas de menor volume ou hipertireoidismo menos acentuado¹⁴.

b) A administração de atividade pode ser ajustada pela dose de radiação na tireoide, com alvo entre 100 e 300 Gy¹⁵⁻¹⁸. O ajuste por dosimetria possibilitaria alcançar sucesso da RIT com menor exposição e possível redução de efeitos adversos. A dosimetria não é fator de resposta, independentemente das variáveis clínicas, pois há insucesso em mais de 30% das RITs das glândulas de grande volume, mesmo com doses de 300 Gy¹⁹.

c) A atividade ajustada por variáveis clínicas considera em conjunto com o volume/massa glandular e captação em 24h o quadro clínico-laboratorial, inclusive idade, sexo, duração do hipertireoidismo, uso prévio de medicação antitireoidiana²⁰. Um método frequente é o uso de atividades de 30 a 74 MBq (80 a 200 µCi) por grama de tecido corrigida pela captação de 24h, ajustadas de acordo com fatores clínicos²¹.

Dosimetria como marcador de resposta – limitações

A estimativa de dose de radiação sofre variações com a metodologia empregada para determinar a captação/retenção de iodo e a massa glandular. A variação na determinação da massa glandular implica variação da estimativa dosimétrica, pois a dose refere-se à deposição de energia por massa. Na prática clínica, a avaliação do volume/massa tireoidiana pode ser feita por USG ou cintilografia, não obrigatoriamente idênticas.

Estudo randomizado e meta-análise^{11,22} não mostram diferença significativa de resposta entre a RIT com atividade fixa ou calculada por variáveis dosimétricas. Meta-análise de três ensaios randomizados e cinco estudos não randomizados evidencia falha terapêutica (hipertireoidismo persistente) entre 20% e 29% dos pacientes para atividade fixa, e em torno de 20% com dose calculada²².

A falta de consenso no método para cálculo de atividade de ¹³¹I se reflete nas orientações e diretrizes de conduta^{21,23}. Para implantar metodologia dosimétrica no planejamento da RIT do HDG, visando sucesso terapêutico com menor dose de radiação e complicações, é necessário padronizar a dosimetria e analisar o efeito da dose, independentemente de outras variáveis clínicas.

O projeto conduzido com suporte FAPESP/PPSUS teve como objetivos:

- estabelecer método padronizado de dosimetria para a RIT do HDG.
- determinar variáveis dosimétricas e clínicas relacionadas ao sucesso terapêutico um ano após a RIT, visando um melhor planejamento terapêutico.

Métodos e Resultados

Em 2008, foi submetido e aprovado, como parte do Programa de Pesquisa para o SUS: Gestão Compartilhada em Saúde PPSUS chamada 2004/2005, o projeto “Avaliação da Eficácia de Radioiodoterapia com 15 mCi e 30 mCi de Iodo-131 no Tratamento da Doença de Graves: Estudo Prospectivo Randomizado” (2008/04504-5). Os métodos do estudo, incluindo cálculo dosimétrico e seguimento, foram publicados⁴ e podem ser resumidos:

- Estudo prospectivo de pacientes com HDG, randomizados para terapia com 15 mCi (555 MBq - G15) e 30 mCi (1.110 MBq - G30) de iodo-131.
- Realizada avaliação dosimétrica pré-tratamento, acompanhamento clínico e dosagens hormonais após três e doze meses.
- Resposta clínico-laboratorial após um (01) ano classificada em falha (hipertireoidismo persistente) ou sucesso (eutireoidismo/hipotireoidismo).

- Análise estatística de variáveis relacionadas à resposta: atividade administrada, dose de radiação absorvida, idade, sexo, massa glandular, tempo de evolução da doença, medicação antitireoidiana em uso, tempo de suspensão da medicação pré-tratamento, padrão cintilográfico homogêneo ou heterogêneo, captação em 24 horas, nível sérico de T4 livre.

A seguir, são apresentados os principais resultados do projeto dentro do contexto clínico, separados em metodológicos e científicos.

Resultados operacionais e padronização metodológica

Na fase de desenvolvimento metodológico foram abordadas as variações na forma de cálculo dosimétrico e sua otimização para prática clínica, com resultados apresentados em relatório FAPESP e Congressos (40º Jornada Paulista de Radiologia, XXV Congresso Brasileiro de Medicina Nuclear).

Destacam-se:

a) investigação da possibilidade de uso de diferentes equipamentos nas medidas de captação: comparados os equipamentos de captação Sonda de tireoide (modelo *Captus*) vs. cintilômetro (modelo *Identifinder*). Valores de captação foram medidos em simuladores e pacientes com os dois sistemas. Realizados controles de resposta em função de distância e atividade, com ajustes de calibração dos equipamentos. Ambos os sistemas mostraram-se acurados em suas medidas com pacientes, possibilitando maior flexibilidade para seu uso em serviços que realizem dosimetria.

b) impacto do método de medida da massa glandular na estimativa de dose (dose = energia /massa): a massa tireoidiana foi estimada por dois métodos: estimativa por USG (elipsoide) e estimativa cintilográfica (Hamada). A massa estimada por cintilografia foi significativamente maior que a estimada por USG (relação 1,5:1,0), repercutindo por variação inversamente proporcional no cálculo de dose de radiação²⁴.

Resultados científicos

Na fase pré-projeto, foi feito levantamento de série histórica: estudo retrospectivo de 196 pacientes (42 ± 13 anos, 145 mulheres, captação 24h = $67 \pm 18\%$) tratados entre 2001 e 2006 com base em critérios clínico-laboratoriais. Atividades variáveis entre 15 mCi e 30 mCi de iodo-131 (555 MBq a 1110 MBq, média 814 ± 222 MBq), com maior atividade em geral administrada para pacientes do sexo masculino, > 60 anos, maior volume glandular ou menor captação de 24h. Houve 86% de sucesso terapêutico da RIT, sem incremento na resposta com doses acima de 300 Gy, que foi então proposta como alvo dosimétrico¹².

Assim como em grande parte da literatura^{16,18,20,25}, variáveis clínicas foram incluídas no planejamento desses pacientes, interferindo na avaliação das relações entre atividade e dose com a resposta. Este viés ocorre porque maior atividade pode ter sido administrada a pacientes considerados mal respondedores por critérios clínicos pré-tratamento.

Estudos prospectivos randomizados permitem melhor avaliação da influência da atividade e dose de radiação na resposta à RIT, pois não leva em conta, no planejamento, as variáveis clínicas. Essa foi a motivação deste projeto PPSUS: Estudo prospectivo com randomização de 103 pacientes e seguimento completo de 91 casos (43 ± 12 anos, 72 mulheres). Atividades fixas randomizadas em 15 mCi (n=53) ou 30 mCi (n=38) (555 MBq ou 1110 MBq, média 788 ± 274 MBq) na proporção 1,5:1. Houve 85% de sucesso terapêutico, similar à série histórica ($p=0,72$), sem diferenças quanto à idade, gênero e captação. Reforçado o alvo dosimétrico de 300 Gy quando massa estimada por USG⁴.

Resultados do estudo prospectivo randomizado são detalhados nas figuras a seguir, que mostram a taxa de sucesso terapêutico de acordo com a atividade de 15 ou 30 mCi (Fig.1) e em função da dose média de radiação absorvida (Fig.2), notando-se inflexão na curva a partir da dose média de 300 Gy.

Figura 1 – Resultado do tratamento um ano após a administração do ^{131}I .

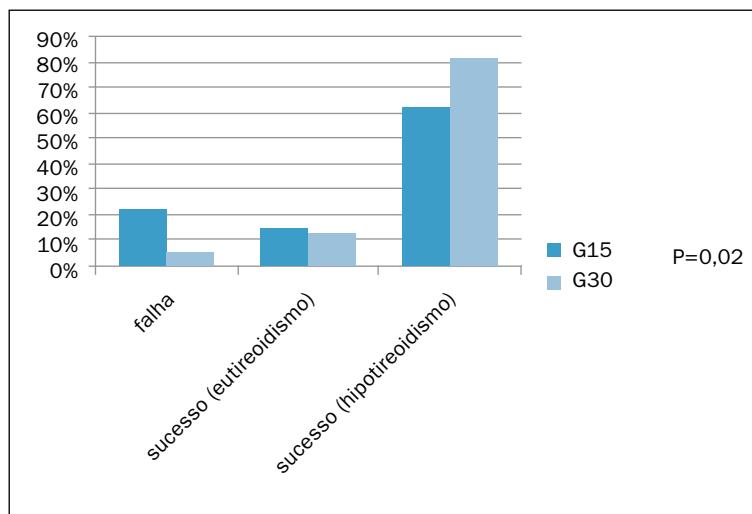
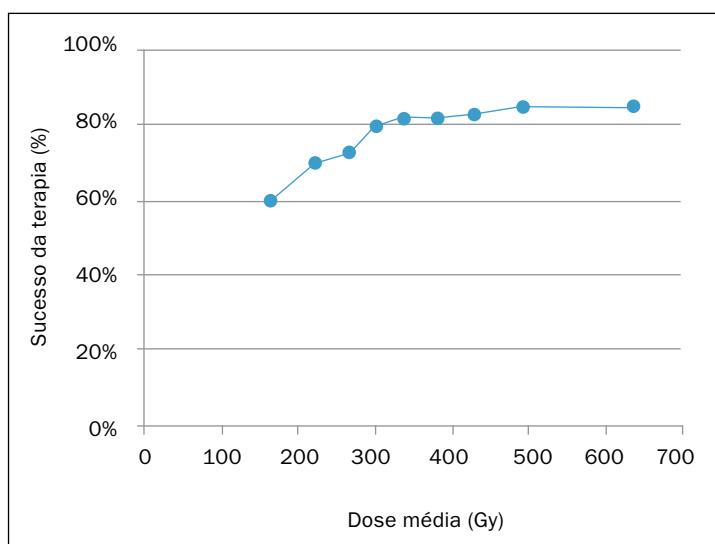


Figura 2 – Sucesso da terapia em função da dose média de radiação.



O estudo mostrou taxa de sucesso terapêutico de 85%, havendo maior sucesso com atividade fixa de 30 mCi em relação a 15 mCi (95 % vs. 77%). Sugere que terapia com 30 mCi, com ou sem dosimetria, pode ser adotada quando se deseja rápido controle do HDG em pacientes com arritmia refratária ou outras comorbidades graves.

A análise bivariada mostrou significância da dose de radiação absorvida ($p = 0,019$) e da atividade administrada ($p = 0,037$) na evolução para sucesso terapêutico. A dose de radiação foi a melhor preditora isolada de resposta, sendo a resposta com doses > 300 Gy maior que em doses inferiores (89% vs. 60%).

Ressalta-se que uma dose de 300 Gy estimada com base no volume por USG corresponde a 200 Gy se baseada no volume por cintilografia em um mesmo paciente.

A massa glandular e idade foram variáveis clínicas relacionadas à resposta na análise por regressão logística, com maior taxa de falhas em pacientes mais idosos e com glândulas mais volumosas.

Discussão e Perspectivas

O projeto PPSUS resultou em melhor padronização da dosimetria, com destaque para a recomendação de uso da USG para medida de volume e tempos de captação mais prolongados do ^{131}I . Os resultados indicam que a dosimetria pode ser empregada no planejamento da RIT, com alvo de 300 Gy (estimativa com base na USG), cabendo a consideração adicional de variáveis clínicas, com aumento do alvo dosimétrico para idosos ou bócios de grande volume.

A ausência de incremento de resposta com doses > 300 Gy talvez esteja relacionada a variáveis biológicas (ex.: radiorresistência das células foliculares) ou a fatores de heterogeneidade na distribuição da dose, por exemplo devido a uma desproporção entre a massa de tecido alvo (células foliculares) e a massa total da glândula (células + coloide inerte). O dado obtido reforça a literatura que mostra 70 a 96% de sucesso com doses de 250 Gy^{15,16,18,26} e baixo ganho com doses > 300 Gy (10).

O aprimoramento metodológico e desenvolvimento de procedimentos para aplicação da dosimetria foram adequadamente transferidos do Projeto PPSUS para a rotina clínica. A planilha de cálculo de dosimetria, desenvolvida no software Microsoft-Excel com base no projeto PPSUS, encontra-se disponível no serviço para corpo clínico e profissionais em formação.

Ressalta-se que o HCFMUSP é centro formador com significativo impacto na disseminação de conhecimentos na especialidade no campo nacional. Além das publicações acima e da presença em eventos científicos, o serviço recebe, a cada ano, seis novos residentes e um estagiário, em programa com três anos de duração. Também passam em rodízio os residentes da endocrinologia, havendo, portanto, boa penetração dos conhecimentos gerados por este trabalho na condução clínica da RIT em HDG em nível estadual e nacional.

Sumarizando as principais modificações na prescrição de ^{131}I para RIT na instituição:

A) até 2008 (antes do projeto): atividade de 555-1110 MBq, ajustada por dados clínico-laboratoriais. Medidas de volume por USG ou cintilografia. Captação 2h, 6h, 24h. Progressivo aumento da atividade média, causada pela percepção subjetiva de redução da efetividade da RIT e maior aceitação do hipotireoidismo como sucesso terapêutico.

B) após 2009: atividade visando alvo de dose = 300 Gy, com ajuste por dados clínico-laboratoriais (fatores críticos: volume glandular e idade). Para melhor cálculo dosimétrico adotadas medidas de volume por USG e Captação de ^{131}I em 2, 6, 24, 48 e 96h. Levantamento da RIT em HDG sem outras comorbidades na última década aponta a terapia de 697 pacientes, com média de idade = $43,5 \pm 16,0$ anos, sendo 560 mulheres e 137 homens e média de dose administrada = 777 ± 244 MBq ($21 \pm 6,6$ mCi).

Ainda há, porém, algumas barreiras para a incorporação do planejamento dosimétrico da RIT em HDG na rotina de outras clínicas. Entende-se que a dificuldade decorre principalmente da necessidade de um aprofundamento de conceitos dosimétricos na formação básica do médico nuclear, sendo menos importante limitações de equipamentos, pois a USG e instrumentos de captação são disponíveis em grande parte dos serviços que atendem doenças tireoidianas.

O Programa de Residência em Medicina Nuclear do HCFMUSP tem buscado aproximar o médico em formação dos conceitos de dosimetria interna, por uma aproximação com atividades e profissionais da física médica, incrementando o conhecimento por meio de estágios, cursos e períodos de discussão. Externamente ao Programa, o corpo docente tem participado de Congressos com temas relacionados à aplicações da dosimetria em terapia, com a mesma finalidade.

Referências

1. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Tratamento do hipertireoidismo da Doença de Graves. Arq Bras Endocrinol Metab. 2001 Dec;45(6):609–18.
2. Cooper DS. Hyperthyroidism. Lancet. 2003 Aug 9;362(9382):459–68.
3. Wartofsky L, Glinoer D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. Thyroid. 1991;1(2):129–35.
4. Sapienza MT, Coura-Filho GB, Willegaignon J, Watanabe T, Duarte PS, Buchpiguel CA. Clinical and Dosimetric Variables Related to Outcome After Treatment of Graves' Disease With 550 and 1110 MBq of 131I: Results of a Prospective Randomized Trial. Clin Nucl Med. 2015 Sep;40(9):715–9.
5. Hironaka FH, Ono CR, Buchpiguel CA. Medicina nuclear: princípios e aplicações [2. 2017; Available from: <https://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/55383>
6. Franklyn JA, Sheppard MC, Maisonneuve P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism. JAMA. 2005 Jul 6;294(1):71–80.
7. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs. calculated 131iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. Eur J Clin Invest. 1995 Mar;25(3):186–93.
8. Willegaignon J, Sapienza MT, Coutinho AMN, Pitella FA, Buchpiguel CA, Reis HR. Estimativa de dose absorvida de radiação em medula óssea durante a radioiodoterapia da doença de Graves. Congresso Brasileiro de Biologia Medicina Nuclear e Imagem Molecular [Internet]. 2008;41. Available from: <https://repositorio.usp.br/item/002496858>
9. Bacher K, Thierens HM. Accurate dosimetry: an essential step towards good clinical practice in nuclear medicine. Nucl Med Commun. 2005 Jul;26(7):581–6.
10. Grosso M, Traino A, Boni G, Banti E, Della Porta M, Manca G, et al. Comparison of different thyroid committed doses in radioiodine therapy for Graves' hyperthyroidism. Cancer Biother Radiopharm. 2005 Apr;20(2):218–23.
11. Leslie WD, Ward L, Salamon EA, Ludwig S, Rowe RC, Cowden EA. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Mar;88(3):978–83.
12. Yau JSY, Chu KS, Li JK, Chan KW, Lau IT, Yum SW, et al. Usage of a fixed dose of radioactive iodine for the treatment of hyperthyroidism: one-year outcome in a regional hospital in Hong Kong. Hong Kong Med J. 2009 Aug;15(4):267–73.
13. Boelaert K, Syed AA, Manji N, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, et al. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving 131I for hyperthyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Jan;70(1):129–38.
14. Gupta SK, McGrath S, Rogers K, Attia J, Lewis G, Viswanathan S, et al. Fixed dose (555 MBq; 15 mCi) radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: outcome and its predictors. Intern Med J. 2010 Dec;40(12):854–7.
15. Kobe C, Weber I, Eschner W, Sudrock F, Schmidt M, Dietlein M, et al. Graves' disease and radioiodine therapy. Is success of ablation dependent on the choice of thyrostatic medication? Nuklearmedizin. 2008;47(4):153–6.
16. Lind P. Strategies of radioiodine therapy for Graves' disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002 Aug;29 Suppl 2:S453–7.
17. Reinartz P, Zimny M, Schaefer W, Mueller B, Buell U, Sabri O. Radioiodine therapy in patients with hyperthyroid disorder: standard versus dosimetric activity application. Nucl Med Commun. 2003 Dec;24(12):1247–53.

18. Schiavo M, Bagnara MC, Calamia I, Bossert I, Ceresola E, Massaro F, et al. A study of the efficacy of radioiodine therapy with individualized dosimetry in Graves' disease: need to retarget the radiation committed dose to the thyroid. *J Endocrinol Invest.* 2011 Mar;34(3):201–5.
19. Reinhardt MJ, Brink I, Joe AY, Von Mallek D, Ezziddin S, Palmedo H, et al. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Sep;29(9):1118–24.
20. Liu CJ, Dong YY, Wang YW, Wang KH, Zeng QY. Efficiency analysis of using tailored individual doses of radioiodine and fine tuning using a low-dose antithyroid drug in the treatment of Graves' disease. *Nucl Med Commun.* 2011 Mar;32(3):227–32.
21. Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke SEM, Silberstein EB, Royal HD, et al. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131)iodine. *J Nucl Med.* 2002 Jun;43(6):856–61.
22. de Rooij A, Vandenbroucke JP, Smit JWA, Stokkel MPM, Dekkers OM. Clinical outcomes after estimated versus calculated activity of radioiodine for the treatment of hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2009 Nov;161(5):771–7.
23. Stokkel MPM, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Nov;37(11):2218–28.
24. Vieira LO, Kubo R, Sapienza MT. Correlação entre volume tireoidiano determinado pelo método de ultrassonografia versus cintilografia e sua implicação em cálculos dosimétricos na terapia com de Endocrinologia & ... [Internet]. Available from: <https://www.scielo.br/j/abem/a/YC7XD7Z69fvBp8Jkvdy9J6f/>
25. Haase A, Bähre M, Lauer I, Meller B, Richter E. Radioiodine therapy in Graves' hyperthyroidism: determination of individual optimum target dose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108(2):133–7.
26. Kobe C, Eschner W, Wild M, Rahlf I, Sudbrock F, Schmidt M, et al. Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of 131I? *Nucl Med Commun.* 2010 Mar;31(3):201–5.